

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بسمه تعالی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین
دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت اخذ دکتری پزشکی عمومی

عنوان:

بررسی حساسیت و ویژگی PSA و free PSA/ total PSA در افتراق ضایعات

خوش خیم از بدخیم پروستات در بیوپسی سوزنی پروستات

استاد راهنما:

سرکارخانم دکتر فاطمه حاج منوچهری

استاد مشاور:

سرکارخانم دکتر سونیا اویسی

نگارش:

کاملیا کامیاب نژاد

سال تحصیلی ۱۳۹۳-۱۳۹۴

کد: ۱۱۳۴

شكر شايان نثار ايزد منان كه هر چه دارم از اوست...

با تشكر و سپاس از اساتيد ارجمند و بزرگوار سركار خانم دكتر فاطمه حاج منوچهرى و سركار خانم دكتر سونيا اوييسى كه بدون راهنمايى ايشان نگارش اين پايان نامه بسيار مشكل مى نمود.
و با تشكر خالصانه خدمت همه ي كسانى كه به نوعى مرا در به انجام رساندن اين مهم يارى نموده اند.

تقدیم می کنم به آنان که مرا آموختند هیچ رویایی ممنوعه نیست و مهر آسمانی شان آرام بخش آلام

زمینی ام است...

به استوارترین تکیه گاهم،دستان پرمهر پدرم

به سبزترین نگاه زندگیم،چشمان زلال مادرم

که هرچه آموختم در مکتب عشق شما آموختم و هرچه بکوشم قطره ای از دریای بی کران مهربانیتان را

سپاس نتوانم بگویم،امروز هستی ام به امید شماس و فردا کلید باغ بهشتم رضای شما.

گران سنگ تر از این ارزان نداشتم تا با خاک پایتان نثار کنم.

بوسه بر دستان پرمهرتان.

فهرست مطالب

عنوان	شماره صفحه
فهرست مطالب.....	۵.....
چکیده پایان نامه.....	۶.....

فصل اول

مقدمه و بیان مسئله.....	۹.....
-------------------------	--------

فصل دوم

مروری بر متون.....	۲۸.....
--------------------	---------

فصل سوم

مواد و روش ها.....	۳۳.....
--------------------	---------

فصل چهارم

نتایج و یافته ها.....	۳۹.....
-----------------------	---------

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری.....	۴۴.....
پیشنهادهات.....	۴۸.....

فصل ششم

فهرست منابع.....	۵۰.....
چکیده انگلیسی (Abstract).....	۶۲.....

چکیده

زمینه:

سرطان پروستات از جمله شایعترین انواع بدخیمی در مردان می باشد که تشخیص و درمان به موقع آن از اهمیت به سزایی برخوردار است. لذا در این مطالعه به بررسی ارزش تشخیصی PSA و free PSA/ total PSA و PSAD در افتراق ضایعات خوش خیم از بدخیم پروستات در بیوپسی سوزنی پروستات پرداختیم. هدف از این مطالعه بررسی ارزش تشخیصی تست های مذکور برای افتراق ضایعات خوش خیم از بدخیم پروستات در قیاس با بیوپسی سوزنی پروستات به عنوان روش استاندارد طلایی بود.

مواد و روش ها:

این مطالعه به صورت یک بررسی مشاهده ای از نوع مقطعی بر روی ۱۳۰ مورد -ارزیابی شده از نظر PSA، free PSA/ total PSA و PSAD در بیمارانی می باشد که جهت بررسی پاتولوژیک نمونه بیوپسی سوزنی پروستات خود در طی سالهای ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۳ به آزمایشگاه بهار مراجعه کردند. در این مطالعه از chi-square و t-Test استفاده شده است و سطح معنی دار ۰.۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها:

در مطالعه حاضر اختلاف معنی داری بین دو گروه با و بدون کانسر پروستات در مقادیر میانگین سنی، PSA، Free PSA ratio، و PSAD وجود داشت (P value به ترتیب 0.007 ، 0.022 ، 0.01 ، <0.001) بدست آمد. سطح زیر منحنی (ROC) برای PSA=۰.۶۸۸، Free PSA ratio=۰.۳۱۲ و PSAD=۰.۷۳۸ برای

و برای $\text{Free PSA} = 0.595$ بود. با لحاظ کردن 0.16 Cut-off برای PSA
Density حساسیت ۷۵ درصد و ویژگی ۶۴ درصد به دست آمد.

نتیجه گیری:

عوامل تاثیر گذار احتمالی مثل سن، حجم پروستات، وجود هیپرتروفی پروستات علامت
دار و پروستاتیت مزمن و نیز عوامل مداخله گر در نتایج آزمایش می توانند باعث
کاهش ارزش تشخیصی Free PSA ratio از نقطه نظر کاربردی شوند. این در حالی
است که PSAD در شرایط مشابه قدرت تشخیصی را به میزان بالایی حفظ می نماید.

واژگان کلیدی: PSA، PSA Density، Free PSA ratio ، پروستات، ارزش

تشخیصی

فصل ۱

مقدمه و بیان مسئله

۱- مقدمه و بیان مسئله

کارسینوم پروستات شایعترین سرطان احشایی در مردان در کل جهان بوده و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در امریکا است (۱ و ۲) و بیش از ۳۰۰۰۰۰ مورد جدید در هر سال گزارش می شود (۳). مطالعات و گزارشات ثبت سرطان در ایران، آن را بعد از کانسر معده و مثانه و از نظر علت مرگ، در جایگاه ششم و هفتم قرار می دهد (۴). با آنکه در برخی مطالعات میزان فراوانی نوع مخفی آن در جوامع مختلف یکسان برآورده شده اما فرم بالینی آن یکسان نبوده و بطور کلی در آسیا کمتر است (۵). نقش عوامل ژنتیکی، هورمونی و محیطی در بروز آن شناخته شده است، حتی مطالعات ثبت سرطان در ایران نیز تأیید کننده این تفاوت است. بطور مثال در سال ۸۵ کانسر پروستات رتبه اول رادر بین کانسر های استان تهران، با ASR ۱۲.۲۹ داشته است در حالی که در استان خراسان شمالی ASR آن ۰.۵۴ بوده است ویا در استان ایلام در رتبه هشتم در بین کانسرها داشته است (۶).

در توجیه این تفاوتها علاوه بر نقش عوامل محیطی بایستی تفاوت میزان بکارگیری از ابزارهای تشخیصی را در جوامع مختلف مدنظر قرارداد. آزمون PSA که ابتدا جهت پی گیری درمان بیماران مبتلا به کانسر پروستات بکاربرده شد (۵-۷). باعث تحول عظیمی در تشخیص این سرطان شد. بطور مثال در یک دوره ۳ ساله از ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۱ در کلینیک مایو میزان کشف کانسر پروستات توسط این تست ۷ برابر شد (۷). از ویژگی های مهم این مارکر محدود شدن منبع آن به بافت پروستات است؛ اما نقطه ضعف مهم آن، افزایش آن در ضایعات غیرسرطانی می باشد (۸).

سرطان پروستات باعث افزایش PSA در خون بیمار می شود و این افزایش برخلاف تصور گذشته بعلت افزایش تولید آن در بافت سرطانی نیست بلکه بعلت نشت بیشتر آن از سلولهای اپیتلیالی بدخل گردش خون در اثر بهم خوردن ساختار بافتی پروستات است. PSA از خانواده سرین پروتاز ۳۴-KD است که بوسیله سلولهای اپیتلیال پروستات ساخته می شود (۹).

با وجود آنکه PSA یک ابزار مهم در غربالگری کانسر پروستات است (10) ولی در مورد اختصاصیت آن بحث وجود دارد و به نظر بعضی فاقد اختصاصیت کافی است (۱۱ و ۱۲). با این حال اکثر مطالعات یک حساسیت حداقلی ۸۰٪ و اختصاصیت ۵۰٪ را برای این تست در نظر گرفته اند (۸). استفاده از ابزارها و تکنیک های دیگر علاوه بر انجام PSA یکی از اقداماتی بوده است که بمنظور افزایش حساسیت و اختصاصیت تست صورت گرفته است. از جمله آنها استفاده از میزان PSA آزاد و نسبت آن به PSA کلی است (۵).

مطالعه ای توسط هوشنگ امیررسولی و همکاران در دانشگاه شهید بهشتی انجام شد که نسبت صحیح PSA توتال به آزاد جهت جداسازی بیماران کانسری از غیر کانسری مورد استفاده قرار گرفته بود (۱۳). مطالعه دیگر توسط دکتر صفری نژاد در یک دوره ۹ ساله بر روی ۳۶۷۰ داوطلب برای غربالگری کانسر پروستات انجام شد که در ۱۳۸ مورد از آنها کانسر پروستات به وسیله ترکیبی از معاینه بالینی، نتیجه آزمون، PSA و نسبت فرم آزاد به توتال آن و نهایتاً نمونه برداری سوزنی پروستات یافت شد (۱۴).

لذا با توجه به آن که سرطان پروستات از جمله شایعترین انواع بدخیمی در مردان می باشد و تشخیص و درمان به موقع آن از اهمیت به سزایی در بهبود پیش آگهی مبتلایان برخوردار است. لذا در این مطالعه به بررسی حساسیت و ویژگی PSA و free PSA/ total PSA در افتراق ضایعات خوش خیم از بدخیم پروستات در بیوپسی سوزنی پروستات پرداختیم.

آناتومی پروستات

پروستات به شکل یک پیرامید معکوس است که رأس آن روی دیافراگم اوروژنیتال بوده و به سطح خلفی پوبیس وصل است. ناحیه فوقانی یا قاعده غده بزرگترین قسمت بوده و در مجاورت قاعده مثانه می باشد. پروستات توسط چربی پری پروستاتیک و یک ممبران نازک به نام فاسیای Denonvilier از رکتوم جدا می شود. شبکه وریدی سانتورینی در بافت همبند قدام و قدامی خارجی پروستات قرار دارد. در نواحی خلفی - خارجی پروستات اعصاب و عروق زوج به نام Neurovascular Bundle به طور مایل وارد آن میشوند(15).

پروستات به سه ناحیه گلاندولار در اطراف اورترا تقسیم می شود:

۱- Peripheral Zone: تقریباً ۷۰ درصد بافت پروستات را شامل می شود و اغلب (۷۰٪) کانسره‌های پروستات از آن منشأ می گیرند.

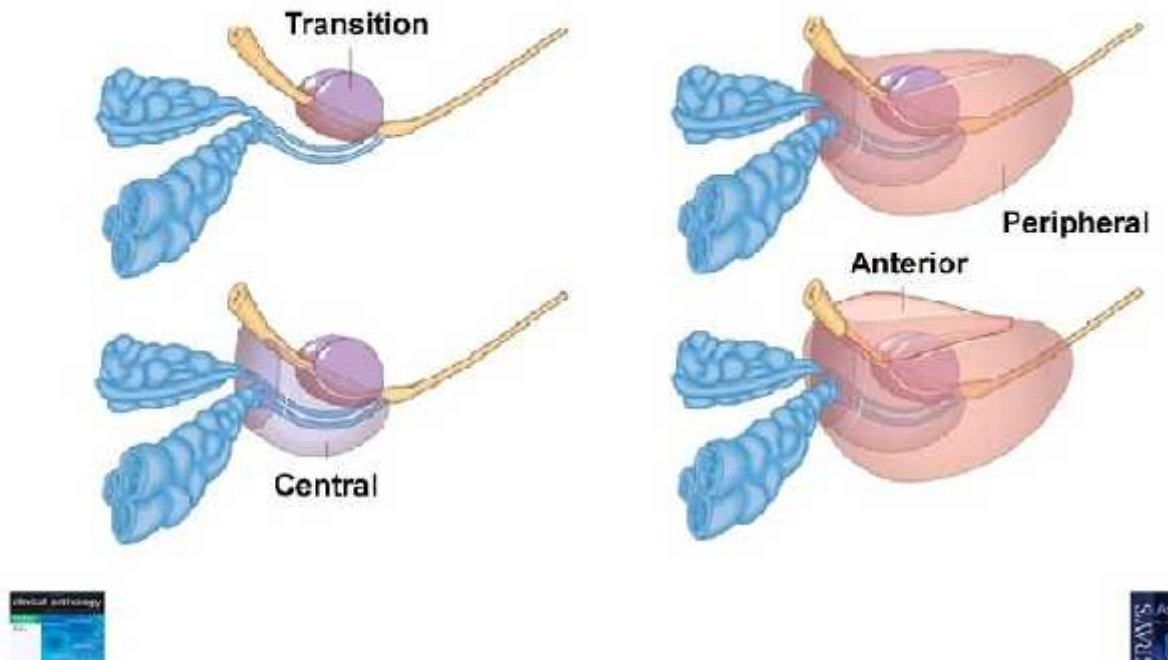
۲- Transitional Zone: شامل دو ناحیه کوچک بافت غده ای پری اورترال است. گرچه این قسمت فقط ۵ درصد بافت پروستات را در مردان نرمال جوان تشکیل می دهد، محلی برای هیپرتروفی خوشخیم پروستات است.

۳- Central Zone: شامل بافت پروستات در قاعده پروستات می باشد که از داخل آن وازدفران، سمینال وزیکل و مجاری انزالی عبور می کنند. اگرچه این منطقه ۲۵ درصد بافت غده ای پروستات را می سازد،

فقط ۱۵ درصد کانسرها از آن منشأ می گیرند. قسمت قدامی پروستات با بافت غیرغده ای اشغال شده است که استرومای فیبروماسکولار قدامی نامیده میشود(16).

Prostate gland zones

McNEAL ZONES



Adapted from: Yedishtra Naidoo MSIV KMC April 2010

سرطان پروستات

سرطان پروستات شایعترین سرطان در مردان است که امروزه آمار رو به رشد آن موجب نگرانی هایی شده است به گونه ای که بر اساس آمار موجود، بروز آن افزایشی در حدود ۲ برابر را نشان داده است و این مسأله سبب افزایش تأکید بر انجام غربالگری های دوره ای شده است (17) تا بدین وسیله با تشخیص زودرس بیماری بتوانیم از بار آن کاسته و نیز هزینه های درمانی را نیز تا حد زیادی کاهش دهیم (18). اهمیت این مسأله به ویژه با توجه به زمان دو برابر شدن طولانی سلول های سرطانی در

مبتلایان به سرطان پروستات که نزدیک به ۳ الی ۴ سال طول می کشد دوچندان می گردد (19). بنابراین به ویژه با توجه به شرایط بیماران مبتلا به سرطان پروستات تشخیص هر چه زودتر این بیماری سبب می شود کیفیت زندگی افراد تا حد زیادی بهبود یابد و بیماران شرایط روحی و روانی بهتری را در ادامه تجربه نمایند (20). بعلاوه با توجه به آن که هرچه از شروع بیماری بگذرد، هزینه های درمانی افزایش می یابد، لذا تشخیص زودتر بیماری، مقرون به صرفه تر است (21).

کanser پروستات شایعترین بدخیمی کشته در مردان آمریکایی است و دومین علت مرگ ناشی از کanser می باشد. از هر ۵ مرد یک نفر در طول زندگی به این کanser مبتلا می شود و از هر ۳۳ مرد یک نفر به علت ابتلا به این سرطان می میرد. از بین همه سرطان ها، فقط سرطان پروستات است که شیوع آن خیلی به سرعت با افزایش سن افزایش می یابد. در هر حال برخلاف سایر سرطان ها که برای بروز خود از حداکثر سن برخوردارند، میزان بروز سرطان پروستات با افزایش سن افزایش می یابد. احتمال خطر مادام العمر ابتلای یک مرد ۵۰ ساله به سرطان پروستات نهفته (که به طور تصادفی در کالبدشکافی کشف شود، بدون توجه به علت مرگ) ۴۰٪، در مورد سرطان پروستاتی که از نظر بالینی آشکار است ۹.۵٪ و برای قوت ناشی از سرطان پروستات، ۲.۹٪ است (22).

بنابراین خیلی از انواع سرطان پروستات در یک بیمار بی اهمیت و با سرعت رشد آهسته هستند، در حالی که سایر انواع آن بیماری زایی بیشتری دارند و اگر خیلی دیر تشخیص داده شوند یا درمان نشده باقی بمانند، باعث مرگ بیمار خواهند شد. این طیف وسیع فعالیت بیولوژیکی سرطان پروستات، تصمیم گیری برای درمان بیماران مختلف را مشکل می کند (23).

درصد شیوع سرطان پروستات در بین کشورهای مختلف متفاوت می باشد و بیشترین میزان را در ایالات متحده و کمترین را در ژاپن مشاهده کرده اند. شیوع کانسر در اتوپسی در مردان بالای ۵۰ سال، ۳۰ تا ۵۰ درصد و در مردان بالای ۹۰ سال ۳۵ تا ۹۸ درصد می باشد (24).

عوامل خطر:

عوامل خطر ابتلا به کانسر پروستات عبارتند از:

- رژیم غذایی مملو از چربی و گوشت قرمز
- سابقه فامیلی مثبت در بستگان درجه اول و دوم (به طوری که اگر سن بروز اولین حمله ی بیماری ۷۰ سالگی باشد، احتمال خطر نسبی ۴ برابر افزایش می یابد. اگر سن بروز اولین حمله ۶۰ سالگی باشد، احتمال خطر نسبی ۵ برابر و اگر سن بروز اولین حمله بیاری ۵۰ سالگی باشد، احتمال خطر نسبی آن ۷ برابر افزایش پیدا می کند).
- نژاد آفریقایی - آمریکایی
- نقص بازوی کوتاه کروموزوم ۸
- وازکتومی قبلی
- سابقه بیماری آمیزشی
- مسائل جغرافیایی ناشی از تغییر در میزان ویتامین D که خواص ضدتومورال دارد (25).

پاتولوژی

بیشتر از ۹۵٪ سرطان های پروستات، آدنوکارسینوم هستند. از میان ۵٪ بقیه، ۹۰٪ آن ها کارسینوم سلول بینابینی و مابقی سرطان ها کارسینوم های نورواندوکراین یا سارکوم ها هستند (26).

مشخصات سیتولوژیک سرطان پروستات عبارتند از: پررنگ و بزرگ شدن هسته همراه با برجسته شدن هستک ها. در اغلب موارد مقدار سیتوپلاسم بسیار زیاد است. بنابراین، نسبت هسته به سیتوپلاسم برخلاف مفید بودن آن در تشخیص بسیاری از نئوپلاسم های دیگر، اغلب در تشخیص سرطان پروستات مفید نیست.

در حقیقت تشخیص سرطان پروستات بر اساس ساختمان سلول هاست. لایه ی سلول های قاعده ای در سرطان پروستات وجود ندارد، در حالیکه این لایه در غدد پروستات طبیعی، غدد مبتلا به BPH و ضایعات مقدم بر سرطان پروستات وجود دارد. بنابراین اگر تشخیص سرطان پروستات زیر سوال رود، رنگ آمیزی هیستوکیما با کراتین دارای وزن مولکولی بالا مفید خواهد بود، زیرا این رنگ آمیزی ترجیحا سلول های قاعده ایی را رنگ می کند و بنابراین عدم وجود رنگ در ارتباط با سرطان پروستات است. نمونه هایی که کماکان دوپهلو می مانند را می توان با مارکرهای جدید مثل AMACR یا EPCA رنگ آمیزی کرد (27).

درجه و مرحله بندی

سیستم درجه بندی گلیسون:

شایع ترین سیستم درجه بندی است که در آمریکا به کار می رود. در حقیقت این سیستم بر اساس ظاهر کم قدرت ساختمان غده ای زیر میکروسکوپ بنیان گذاری شده است. برای تعیین درجه برای تومور، پاتولوژیست ها به الگویی از سرطان که شایع تر دیده می شود، اولیه و الگویی از نمونه که دومین فرم شایع مشاهده شده است، درجه ی ثانویه می دهند. حدود درجات از ۱ تا ۵ است. اگر نمونه ی کامل سرطان، فقط یک الگوی بروز داشته باشد، هر دو درجه ی اولیه و ثانویه در قالب یک درجه گزارش خواهد شد. نتیجه ی جمع بندی معیار گلیسون از روی اضافه کردن درجات اولیه و ثانویه به یکدیگر به دست می آید. وقتی درجات گلیسون به ترتیب از ۱ تا ۵ باشد بنابراین نمرات یا حاصل جمع گلیسون از ۲ تا ۱۰ خواهد شد. حاصل جمع گلیسون در تومورهای خوب تمایز یافته ۲-۴ است. تومورهای با درجه تمایز متوسط حاصل جمع گلیسون ۵-۶ دارند و حاصل جمع گلیسون در تومورهای با درجه تمایز پایین ۸-۱۰ است.

مشخصات درجات ۱ و ۲ گلیسون:

غدد متحدالشکل کوچک و به دقت دسته بندی شده با استرومای کم در فواصل.

مشخصات درجه ۳ گلیسون:

غدد با اندازه های متنوع که بین استرومای طبیعی نفوذ کرده است. نوع دیگر از درجه ۳ گلیسون اشاره به نوعی الگوی غربالگری کرده است. در اینجا، توده ی کوچکی از سلول ها به وسیله ی تعدادی لومن های غده بدون هیچ مداخله ایی از استروما سوراخ شده است. این باعث یک ظاهر شیرینی بریده شده در گروه سلول ها می شود. حاشیه ی این غدد غربالی صاف است.

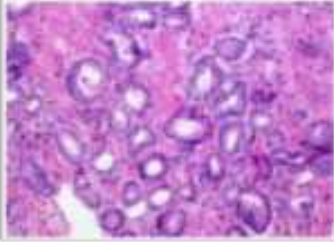
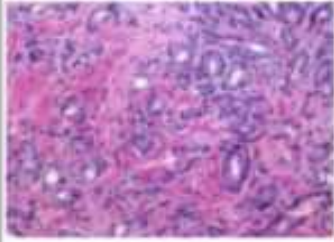
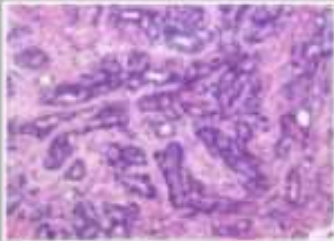
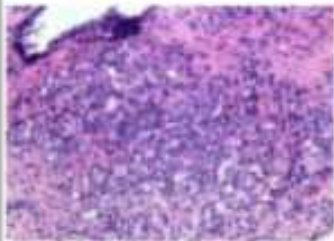
درجه ۴ گلیسون:

ظواهر بافت شناسی متعددی دارد. ظاهر مشخص شده ایی که برای همه ی الگوهای درجه ۴ شایع است، تشکیلات ناکامل غده است. گاهی اوقات ظاهر غدد به صورت سلول های حاشیه ایی ترکیب و

تقسیم شده است. در سایر موارد صفحاتی از دستجات سلول ها یا رشته های طویل از سلول ها مشاهده می شود. همچنین غدد غربالی می توانند در درجه ۴ گلیسون ایجاد شوند اما توده سلول ها در این حالت بزرگ هستند و حاشیه ی آن ها تمایل دارد که ظاهر دندان دندانه با برآمدگی های انگشت مانند نفوذکننده داشته باشد.

درجه ۵ گلیسون:

عموما سلول های نفوذکننده ی منفردی دارد بدون آنکه هیچ تشکیلات غده ای یا مجرا در آن وجود داشته باشد. کومدو کارسینوم یک نوع غیر معمول کارسینوم درجه ۵ گلیسون است که ظاهر آن به شکل غدد غربالی با قسمتی از نکروز در مرکز است (۲۸).

SCORE	PATTERN					
	TUMOR MARGIN	GLANDULAR PATTERN	GLANDULAR SIZE	GLANDULAR SPREAD	STROMAL INVASION	
1	well-defined	single, separate, round, uniform	medium	closely packed	minimal, expansive	
2	less well-defined	single, separate, round, less uniform	medium	less desely packed upto a one glandular diameter apart	slightly invasive	
3	poorly defined	single, separate, round, irregular OR enlarged masses with cribriform or papillary pattern	variable OR medium/big	more than one glandular diameter apart, rarely densely packed OR rounded masses with uniform, well-defined margins	moderately invasive OR expansive masses	
4	tom and infiltrating	papillary, cribriform, or solid patterns	small	clearly defined		
5	tom and infiltrating OR poorly defined	Few or no glands in background of masses with comedo pattern OR cords or sheets of tumor cells infiltrating stroma	small	tom, dedifferentiated masses OR rounded masses and cords with uniform, well-defined margins	extensively invasive OR expansive masses	

Adapted from Dr Charles Chabert board-certified, medical practitioner, 2011

Laparoscopic Urology Australia

سیستم مرحله بندی TNM:

در این سیستم برای طبقه بندی تومور اولیه (T) و سیستم مرحله بندی بالینی از نتایج Digital Rectal Exam و Trans Rectal Ultra Sonography استفاده می شود اما نتایج بیوپسی در آن هیچ استفاده ای ندارد.

به طور مثال اگر بیماری در یک طرف پروستات توده ی غیر قابل لمسی داشته باشد، حتی اگر بیوپسی های انجام شده بیماری دوطرفه را در وی به اثبات برساند، مرحله ی بالینی او T2a باقی می ماند. اگر بیماری DRE طبیعی داشته باشد و TRUS او ضایعه ای در یک طرف پروستات را ثابت کند و بیوپسی پروستات او تایید کننده ی سرطان باشد، مرحله ی بالینی او نیز T2a خواهد بود. در سرطان در مرحله ی T1c باید نتایج TRUS و DRE طبیعی باشند (29).

1-2- جدول مربوط به International Staging System for Prostate cancer

Stage	Description
I (T1, N0, M0)	Organ confined: clinically and radiologically unapparent
II (T2, N0, M0)	Organ confined: clinically or radiologically apparent
	T2A: <50% of single lobe involved
	T2B: > 50% of single lobe involved
	T2C: Both Lobes Involved
III (T3, N0, M0)	Extracapsular extension or seminal Vesicle Invasion
	T3A: Extracapsular extension
	T3B: Seminal Vesicle Invasion
IV (N1-2)	Local or regional Adenopathy
	N1: macroscopic nodal metastasis
	N2: microscopic nodal metastasis
IV (T4 or N3 or M1-2)	Distant Metastasis
	T4: bladder, external sphincter, or rectal invasion
	N3: Extra regional Nodal Metastasis
	M1: Elevated Alkaline Phosphatase
	M2: Distant visceral or bony Metastases

Adapted from green F ,page D, Felming, et al (eds): Ajcc cancer staging manual,6th ed.

علائم بالینی

بیشترین بیمارانی که مبتلا به مراحل اولیه ی سرطان پروستات هستند فاقد علامتند. علایم انسدادی معمولاً زودتر بروز می کند و شامل تکرر ادرار، احتباس ادرار، کاهش قطر و فشار جریان ادرار و قطره قطره شدن انتهای ادرار می باشد که مشابه علائم [هایپرپلازی خوش خیم پروستات](#) است. اغلب بروز علائم بالینی مشخص می کند که بیماری به طور موضعی پیشروی کرده و یا آنکه متاستاز داده است. ممکن است علائم انسدادی و تحریکی ادراری، در نتیجه رشد موضعی تومور به داخل پیش آبراه یا گردن مثانه یا در نتیجه پیشروی مستقیم تومور به تریگون مثانه رخ دهد. متاستاز به استخوان ممکن است باعث درد استخوانی در بیمار شود. متاستاز به ستون مهره ها با تجاوز به طناب نخاعی ممکن است در ارتباط با علائم فشردگی طناب نخاعی همچون پarestزی و ضعف اندام تحتانی و بی اختیاری ادرار و مدفوع باشد (30).

تست های غربالگری

- (Digital Rectal Exam) DRE

- (Prostate Specific Antigen) PSA

- (Trans-Rectal Ultrasonography) TRUS

استفاده از DRE، PSA و TRUS تشخیص کانسرهایی را که از نظر بالینی شاخص می باشند، افزایش داده است. ارزش اخباری مثبت DRE ۱۵ تا ۳۰ درصد، PSA ۱۵ تا ۳۰ درصد، TRUS ۲۵ درصد، DRE همراه با PSA ۴۵ درصد، DRE همراه با PSA و TRUS ۶۰ درصد می باشد. DRE: در فقط سطوح خلفی پروستات لمس می شود؛ در حالی که ۵۰ درصد کانسرها در محل غیرقابل لمس رخ می دهند. کرایتریای DRE غیرطبیعی شامل اندوراسیون، ندولاریتی و غیرقرینگی در غده پروستات می باشند. از توده های قابل لمس نیمی کانسر هستند (31).

PSA: یک پروتئاز است که بوسیله ی بافت خوش خیم پروستات تولید می شود. PSA در سرم به صورت آزاد و متصل وجود دارد. سطوح نرمال آن در روش پلی کلونال ۰-۲ نانوگرم در میلی لیتر و در روش مونوکلونال ۰-۴ نانوگرم در میلی لیتر می باشند. مقادیر سریال افزایش یابنده PSA ارزشمندتر از یک بار اندازه گیری است. علل افزایش PSA شامل کانسر پروستات، BPH، پروستاتیت، انفارکت پروستات، سیستم اسکوپ، بیوپسی و TRUP و فعالیت جنسی می باشند. حال آنکه غلظت سرمی PSA با درمان بوسیله داروهایی که سطح سرمی تستوسترون را کاهش می دهند، همانند مشابه های LHRH و آنتاگونیست هایی که در درمان سرطان پروستات به کار می روند و همچنین متوقف کننده های آلفا ردوکتاز که در درمان BPH کاربرد دارند، کاهش می یابد. جالب اینکه PSA سرم در افرادی که ایندکس توده ی بدنی بالایی دارند، پایین تر از مردان با وزن طبیعی است (32).

۵ نوع اندازه گیری بعنوان گایدلاین در تفسیر داده های PSA به ویژه در سطوح مبهم ۴-۱۰ نانوگرم در میلی لیتر به کار می روند که شامل PSA Velocity، PSA Density، Predicted PSA، Age-Specific PSA و Free PSA می باشند (32).

PSA Velocity: سرعت PSA به میزان تغییر آن در طول زمان سرم اشاره می کند. بیمارانی که PSA سرم آن ها ۰.۷۵ نانوگرم در میلی لیتر در سال افزایش می یابد، به نظر می رسد که سرطان نهفته در آن ها احتمال بالاتری داشته باشد. باید سرعت بالای PSA فقط زمانی مهم جلوه داده شود که عیارگیری های متعددی از PSA سرم به وسیله ی یک آزمایشگاه و در مدت زمان حداقل ۱۸ ماه انجام شده باشد.

PSA Density: سطوح PSA نزدیک به ۰.۱۲ نانوگرم در میلی لیتر به ازای هر گرم از بافت BPH افزایش می یابد. اصطلاح دانسیته ی PSA عبارتست از نسبت PSA به حجم غده. برخی از محققین فقط وقتی که دانسیته ی PSA از ۰.۱ یا ۰.۱۵ تجاوز کند، از بیوپسی پروستات طرفداری می کنند، در صورتی که به عقیده ی دیگر محققان دانسیته ی PSA مفید نخواهد بود.

میزان های مرجع PSA مطابق با سن، عقیده بر این است که بالا رفتن PSA با افزایش سن، در نتیجه ی رشد غده پروستات به علت BPH، بروز بالاتر پروستاتیت تحت بالینی و شیوع روبه افزایش سرطان های پروستات میکروسکوپی و از نظر بالینی، بی اهمیت است.

اشکال مولکولی PSA: جدیدترین پالایش در مورد PSA، شناخت اشکال مولکولی مختلف آن بوده است. یعنی فرم آزاد و فرم متصل به پروتئین آن. نزدیک به ۹۰٪ آن به آلفا-یک-آنتی کیموتریپسین متصل شده و مقادیر کمتری از آن به صورت آزاد هستند یا آنکه به آلفا-دو-ماکروگلوبولین ها متصل شده است. مطالعات اولیه اشاره بر این داشت که بیماران مبتلا به سرطان پروستات درصد پایین تری از PSA آزاد را نسبت به بیماران با بیماری خوش خیم نشان می دهند. یک مطالعه ی چند مرکزی بزرگ گزارش داده است که در مردانی که DRE طبیعی دارند و سطح PSA توتال آن ها بین ۴ و ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر است، ۲۵٪ از PSA آزاد آن ها، ۹۵٪ از سرطان ها را تشخیص خواهد داد، حال آنکه جلوی ۲۰٪ از بیوپسی های غیر ضروری را خواهد گرفت. سرطان هایی که با مقادیر بیشتر از ۲۵٪ از PSA آزاد در ارتباط هستند، در بیماران مسن تر شایع ترند و عموماً برحسب درجه و حجم تومور کمتر تهدیدکننده هستند (33).

تفاوت های نژادی در تشخیص سرطان پروستات: از گذشته مشخص شده بود که از میان مردانی که به سرطان پروستات مبتلا هستند، مردان سیاه پوست سطح پایه ی PSA و PSAD بالاتری دارند. از سوی دیگر نتیجه ی درمان سیاه پوستان آمریکایی در مقایسه با سفیدپوستان و مردان مقیم آمریکا بدتر است. بر مبنای این یافته ها تفاوت در روش غربالگری توصیه شده هرچند آنالیزهای جدیدتر حاکی از کم شدن این تفاوت است. علاوه بر این، بسیاری از این تفاوت ها ممکن است ناشی از سطح تحصیلات وضعیت بیمه و دسترسی به مراقبت های بهداشتی باشد تا محیطی (34).

ارتباط خوبی بین سطح PSA و Staging کانسر پروستات وجود دارد. سطوح PSA کمتر یا مساوی ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر به ندرت با ضایعات متاستاتیک همراهی دارند. فقط در سطوح بالاتر از ۴۰

نانوگرم در میلی لیتر، اسکن استخوان برای متاستاز مثبت می شود. در سطوح بالاتر از ۵۰ نانوگرم در میلی لیتر شانس درگیری سمینال وزیکل ۹۰ درصد می باشد(35).

آزمون های تشخیصی :

بررسی آزمایشگاهی

برای رد کردن عفونت یا همآچوری باید U/A انجام گیرد . باید کراتینین سرم اندازه گیری شود تا عملکرد کلیه مورد ارزیابی قرار گیرد ، در ۱۰٪ بیماران مبتلا به پروستاتیتسم ممکن است نارسایی کلیه مشاهده شود - بیشتر پزشکان در ارزیابی اولیه خود PSA سرم را درخواست می کنند (36).

بیوپسی پروستات

بیوپسی پروستات در کسانی که توشه ی رکتال غیرطبیعی و یا PSA افزایش یافته دارند باید انجام شود.بهترین راه بیوپسی استفاده از یک وسیله فنری با راهنمایی سونوگرافی از راه مخرج است.بیوپسی از نواحی محیطی پروستات علاوه بر مناطقی که در توشه ی رکتال و یا سونوگرافی، غیر عادی بودند صورت می گیرد.به طور سنتی بیوپسی ۶ قسمتی از مناطق راس،میانی و قاعده به موازات خط پاراساژیتال بین لبه ی کناری و خط میانی صورت می گیرد.هرچند مطالعات فراوانی نشان داده اند که افزایش تعداد بیوپسی ها (بیش از ۱۰ عدد)و هدایت کردن بیوپسی ها به سمت لبه و مناطق کناری پروستات میزان تشخیص سرطان را ۲۰-۱۴٪ نسبت به بیوپسی ۶ قسمتی افزایش می دهد.

بیوپسی پروستات اغلب با بی حسی موضعی و با آنتی بیوتیک پیشگیرانه انجام می شود.هرچند بیوپسی پروستات اغلب به خوبی بوسیله ی بیماران تحمل می شودولی ۲۴-۱۰٪ از بیماران آن را بسیار دردناک توصیف کرده اند.استفاده از بی حسی چه به صورت موضعی روی دیواره ی قدامی رکتوم و یا تزریق داخل و یا مجاور پروستات باعث کاهش درد به میزان قابل توجهی می شود.دیدن خون در مایع منی و

هماچوری یافته های شایعی هستند که در ۵۰-۴۰٪ بیماران دیده می شود. تب شدید ناشایع بوده و در ۴.۲-۲.۹٪ بیماران دیده می شود (37).

تصویربرداری

تصویربرداری از مجاری ادراری فوقانی (IVP یا سونوگرافی) تنها در صورت همراهی دیگر بیماریهای مجاری ادراری یا عوارض BPH (مانند هماچوری - عفونت ادراری - نارسایی کلیه - سابقه سنگ کلیوی) توصیه می شود (36).

روش های تصویربرداری:

در حال حاضر توافق بر سر بهترین مدالیت تصویربرداری برای ارزیابی آناتومیک کانسر پروستات وجود ندارد.

TRUS (Trans Rectal Ultra Sonography) به علت آسان بودن استفاده از آن، حساسیت بالاتر نسبت به توشه رکتال و نیز توانایی اندازه گیری حجم تومور، اغلب به عنوان اولین روش تصویربرداری استفاده می شود. با توجه به اینکه با استفاده از این روش می توانیم جداسازی و نمونه گیری فضایی یکسانی از نواحی مختلف پروستات انجام دهیم، و نیز انجام بیوپسی مستقیماً از خود ضایعه امکان پذیر است، در نتیجه بیوپسی سوزنی ترانس رکتال تحت گاید سونوگرافی یک روش تشخیصی استاندارد در نظر گرفته می شود (27).

MRI اندورکتال:

استفاده از یک سیم پیچ داخل مخرجی کیفیت تصویر را نسبت به سیم پیچ عادی افزایش می دهد. بافت سرطانی حاوی مقادیر کمتری سیترات و مقدار بیشتری کولین و کراتین در مقایسه با بافت طبیعی و

BPH است. ترکیب اطلاعات متابولیک و آناتومیک آماده شده به وسیله ی MRI و MRS ممکن است به ما در دقیق تر مشخص کردن محل و مرحله ی سرطان کمک کند(27).

CT و MRI :

ارزیابی بیشتر با CT یا MRI بر اساس نیازهای بالینی متفاوت می باشد. به طور کلی CT برای موارد پیشرفته بیماری استفاده می شود؛ در حالی که MRI می تواند هم به عنوان Problem Solving مورد استفاده قرار گیرد و هم در Staging لوکال و دوردست کمک کننده باشد(36).

تشخیص افتراقی

۱- تشخیص های افتراقی علائم انسدادی :

هنگام ارزیابی مردی که احتمال BPH در وی مطرح است ، باید دیگر بیماریهای انسدادی نظیر تنگی اورترا ، تنگی گردن مثانه ، سنگ مثانه یا کارسینوم پروستات را در نظر داشت .

۲- تشخیص های افتراقی علائم تحریکی :

عفونت مجاری ادراری می تواند علائم تحریکی BPH را تقلید کند ، گرچه عفونت مجاری ادراری ممکن است عارضه BPH نیز باشد . از دیگر عللی که می توانند علائم تحریکی BPH را تقلید کنند می توان از کارسینوم مثانه و مثانه نوروزنیک نام برد (38).

درمان

برنامه ریزی قبل از درمان تصویربرداری آناتومیک MRI اطلاعات بسیار دقیقی در مورد Local Staging به ویژه در مورد گسترش خارج پروستاتی و درگیری سمینال وزیکل فراهم می کند. درمانهای در دسترس متعدد بوده و شامل پیگیری، رزکسیون جراحی، درمان هورمونی، رادیاسیون و یا ترکیبی از اینها می باشد. تعیین درمان مناسب برای یک بیمار بر اساس چندین نوموگرام اثبات شده می باشد که داده های بالینی و پاتولوژیک را برای ترسیم یک تخمین پروگنوستیک جهت Risk Stratification مورد ملاحظه قرار می دهد(30).

به طور کلی بیماران دارای سطح سرمی PSA کمتر از ۱۰ نانوگرم در لیتر و گرید Gleason کمتر از ۷ قابل علاج با گزینه های درمانی مانند پروستاتکتومی، براکی تراپی و رادیوتراپی اکسترنال در نظر گرفته می شوند. به طور تیپیک بیماران غیرقابل درمان، رادیوتراپی اکسترنال به علاوه ی هورمون تراپی دریافت می کنند. درمان انتخابی استاندارد برای Early Staging (بیماری T1 و T2) جراحی یا رادیوتراپی می باشد. در کانسره های با گسترش لوکال (T3-T4) رادیوتراپی همراه با Androgen Deprivation Therapy یا رزکسیون جراحی همراه با رادیوتراپی ادجوانت بسته به شدت گسترش لوکال توصیه می شود(29).

فصل ۲

مروری بر متون

مطالعه ای توسط هوشنگ امیررسولی و همکاران در دانشگاه شهید بهشتی انجام شد که نسبت صحیح PSA توتال به آزاد جهت جداسازی بیماران کانسری از غیرکانسری مورد استفاده قرار گرفته بود که در این مطالعه ۳۳۲ مرد با سطح PSA توتال از ۴ تا ۲۰ نانوگرام بر میلی لیتر تحت ترانس رکتال بیوپسی قرار گرفتند که در ۴۹ بیمار کنسر پروستات یافت شد. و بدین ترتیب با محاسبه ی نسبت PSA آزاد به توتال با cut-off ۰.۱۲ ، حساسیت ۷۶٪ و اختصاصیت ۷۱٪ و با cut-off ۰.۱۴ حساسیت ۸۳.۵٪ و اختصاصیت ۶۱٪ به دست آمد. و cut-off ۰.۱۴ برای بیماران ایرانی پیشنهاد شد. (۱۳).

مطالعه دیگر توسط دکتر صفری نژاد در یک دوره ۹ ساله بر روی ۳۶۷۰ داوطلب برای غربالگری کنسر پروستات انجام شد که در ۱۳۸ مورد از آنها کنسر پروستات به وسیله ترکیبی از معاینه بالینی، نتیجه آزمون، PSA و نسبت فرم آزاد به توتال آن و نهایتاً نمونه برداری سوزنی پروستات یافت شد. براساس این مطالعه، غربالگری بر اساس PSA با cut-off های پایین، میزان تشخیص سرطان پروستاتی را که از نظر بالینی مشخص و قابل درمان هستند را بیشتر می کند. (۱۴).

در مطالعه Huang و همکاران که طی آن ۱۱۰۴ مورد مشکوک به کنسر پروستات مورد بررسی قرار گرفت، مشاهده شد که PSA به تنهایی با در نظر گرفتن Cut-off برابر با ۰/۵ برای کنسر پروستات می تواند تا ۷۶ درصد حساسیت داشته باشد که در صورت استفاده همزمان از یافته های بالینی و تصویربرداری به صورت یک نوموگرام، این میزان تا ۸۵ درصد نیز افزایش پیدا می کند (38).

در مطالعه Tang و همکاران در چین، در کل ۵۳۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند و نتایج نشان می داد که ۴۲ درصد از بیماران دچار بدخیمی بودند. میزان حساسیت PSA به تنهایی ۸۰ درصد به

دست آمد و در صورت استفاده همزمان از نوموگرام حاوی DRE و سونوگرافی و PSA میزان حساسیت در قیاس با پاتولوژی تا ۸۵ درصد نیز افزایش می یافت (39).

در مطالعه مشابهی که توسط Kuo و همکاران در تایوان انجام گردید، با بررسی بر روی ۸۹۳ نفر مشاهده شد که میزان حساسیت در مورد نوموگرام تا ۸۹ درصد نیز می رسد ولی در مورد PSA به تنهایی در حدود ۷۵ درصد می باشد (40).

مطالعه ای که Zhao و همکاران در چین بر روی ۴۳۶ بیمار با PSA بین ۴ تا ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر انجام دادند، مشاهده شد که با استفاده از نوموگرام میزان دقت تشخیصی PSA از ۰/۵۶ به ۰/۷۸ می رسد و لذا استفاده از آن مورد توصیه قرار گرفته بود (41).

ارزش تست ها از نظر پیش آگهی

تست های Free PSA ratio و PSAD اساساً جهت افزایش حساسیت و اختصاصیت تست PSA مورد استفاده قرار می گیرند اما علاوه بر آن در مطالعات مختلفی به ارزشمند بودن آنها در پیش بینی پیش آگهی بیماران دچار کانسر پروستات اشاره شده است. بطور مثال در یک مطالعه، احتمال کشف کانسر پروستات در طی سه سال در ۱۲۲۷ بیمار به صورت ۶۴.۵٪، ۴۱.۲٪، ۲۸.۵٪، ۱۴.۳٪ به ترتیب بر اساس نسبت PSA ازاد ≥ 0.08 ، $0.09-0.13$ ، $0.14-0.22$ ، ≤ 0.23 بود. بنابراین این مطالعه نشان داد که Free PSA ratio می تواند یک پیش بینی کننده قوی تشخیص کانسر پروستات در آینده باشد (42).

همچنین در یک مطالعه دیگر در بیماران با کانسر پروستات لوکالیزه و PSA ۴-۱۰، Free PSA ratio پائین بطور معنی داری با تهاجم خارج کپسولی و گرید گلیسون بالاتر و درگیری سمینکال وزیکل و نشانه بیوشیمیایی عود کانسر در فالوآپ ارتباط داشته است (43).

ارتباط PSAD با پیش آگهی بیمار با یک مطالعه دیگر نشان داده شد. در این مطالعه نتایج آزمایشات ۱۰۵ بیمار شامل ۲۳.۸٪ مورد بدخیم که تحت رادیکال پروستاتکتومی قرار گرفتند با فاکتورهای نشاندهنده پروگنوز نامطلوب از نظر پاتولوژیک مقایسه شدند. PSAD بیش از ۰.۲ مهمترین پیش بینی کننده درگیری مارژین جراحی بود و این فاکتور بهتر از PSA velocity و Free PSA ratio پیش بینی کننده یافته های نامطلوب پاتولوژیک بود (44).

Cut-off برای Free PSA ratio :

در مطالعات مختلف مقدار cut-off اپتیمال متفاوت بود :

مطالعه ای در شیراز بر روی ۳۰۰ بیمار که تحت بیوپسی سوزنی پروستات قرار گرفته بودند، نشان داد که در بیماران با PSA بین ۴ تا ۱۰ ، $PSAD\ cut-off = 0.15$ برای انجام بیوپسی بنظر به حد کافی مناسب نیست و cut-off ۰.۱ آستانه مناسب تری برای کشف کانسر پروستات با اهمیت کلینیکی است. در این مطالعه توصیه به بیوپسی در بیمارانی می شود که PSA بیش از ۴ به همراه $PSAD\ cut-off = 0.1$ داشته باشند (45).

در مطالعه ای در شیلی ، cut-off کمتر یا مساوی ۰.۱۵ توصیه شد. در این مطالعه این cut-off برای جداسازی دو گروه دارا و فاقد سلولهای سرطانی در گردش خون اسفاده شد که تفاوت بین گروه ها معنی دار بود (46).

در یک مطالعه در هند بر روی ۱۰۳ بیمار با PSA ۲ تا ۲۵ ، cut-off ۰.۱ حساسیت ۵۴٪ اختصاصیت ۸۳٪، ارزش پیش بینی کننده مثبت ۳۲٪ و منفی ۹۲٪ داشت. با افزایش cut-off از ۰.۱۲ به ۰.۱۶ حساسیت از ۵۴٪ به ۸۵٪ افزایش و اختصاصیت از ۷۸٪ به ۶۷٪ کاهش یافت ولی ارزش پیش بینی مثبت چندان تغییر نکرد با اینحال، ارزش پیش بینی کننده منفی از ۹۲٪ به ۹۷٪ رسید (47 48).

یک مطالعه به بررسی cut-off اپتیمال در ۴۹۵۵ فرد که همه در معاینه کلینیکی مشکوک به کانسر بودند و توتال PSA بیش از ۴ داشتند و تحت بیوپسی قرار گرفتند پرداخت. Free PSA ratio به میزان ۱۰٪ بیشترین اختصاصیت و Free PSA ratio ۳۰٪، بیشترین حساسیت را داشت (49).

Cut-off اپتیمال برای PSAD :

در مطالعه ای در شیلی cut-off بیشتر یا مساوی ۱۵٪ و کمتر از ۱۵٪ برای PSAD برای جداسازی دو گروه دارا و فاقد سلولهای سرطانی در گردش خون استفاده شد که تفاوت بین گروهها معنی دار بود و نشان داد این cut-off برای جداسازی احتمال وجود سلولهای کانسری در گردش خون مفید است (46).

فصل سوم
مواد و روش ها

۳-۱- نوع مطالعه:

این مطالعه مقطعی تحلیلی - توصیفی است.

۳-۲- جامعه هدف و نمونه مورد مطالعه:

نمونه های ارزیابی شده از نظر PSA همراه با انجام بیوپسی سوزنی پروستات در طی سالهای ۱۳۹۰ تا

۱۳۹۳

۳-۳- روش اجرای تحقیق (Summary of & Research Design) (Methodology)

در طی سالهای ۹۰ الی ۹۳ از کلیه بیمارانی که جهت انجام آزمایش بیوپسی پروستات به آزمایشگاه بهار مراجعه کرده بودند خواسته می شد که آزمایشات قبلی و گزارش سونوگرافی حین بیوپسی خود را بیاورند همچنین از آن ها سوالاتی همانند وجود سابقه عمل، بیوپسی قبلی یا مصرف دارو از آنها می شود. از این گزارشات کپی تهیه شده و نتایج مورد نظر از آنها استخراج شد. بر اساس این گزارشات PSA density , Prostate volume density , Free PSA , PSA بدست آمد. گزارش پاتولوژی از نظر خوش خیم و یا بدخیم بودن و نیز درجه بدخیمی گلیسون بر اساس گزارش پاتولوژی تعیین شد.

3-4- معیار های ورود به مطالعه:

تمامی بیمارانی که تحت بیوپسی سوزنی پروستات قرار گرفته و نتایج آزمایشگاهی و سونوگرافیک آنها در دسترس بود.

3-5- معیار خروج از مطالعه :

۱. عدم دسترسی به نتایج سونوگرافی و آزمایشات اخیر بیمار
۲. نتایج پاتولوژی بینابینی بوده و نیاز به بررسی ایمونوهیستوشیمی داشت

۳. سابقه جراحی یا بیوپسی قبلی

۴. مصرف داروهای الفا بلوکر رودکتاز در سه ماه اخیر

3-6-ابزار مطالعه:

نتایج آزمایش خون، سونوگرافی نتایج بیوپسی سوزنی بیماران

3-7-روش های تجزیه و تحلیل آماری داده ها:

پس از ورود اطلاعات به نرم افزار SPSS نسخه ۱۸، متغیرهای کمی با توزیع نرمال بصورت میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد فراوانی گزارش شدند. برای مقایسه نسبت تست ها در دو گروه با ضایعات خوشخیم و بدخیم از آزمون کای اسکوار و t test استفاده گردید و سطح معنادار ۰/۰۵ محسوب شد. منحنی ROC جهت بررسی و مقایسه ارزش تشخیصی تست مورد استفاده قرار گرفت.

3-8- حجم نمونه و روش نمونه گیری:

حجم نمونه ۱۳۰ نفر بود و روش نمونه گیری نیز در دسترس بود.

۳-9-اهداف و سوالات و فرضیات

1-9-3-هدف اصلی (General Objectives)

تعیین حساسیت و ویژگی PSA و free PSA/ total PSA در افتراق ضایعات خوش خیم از بدخیم
پروستات در بیوپسی سوزنی پروستات

2-3-9-اهداف فرعی (Specific Objectives)

- . تعیین حساسیت تست PSA در افراد دچار کانسر پروستات
- . تعیین اختصاصیت تست PSA در افراد دچار کانسر پروستات
- . تعیین حساسیت نسبت free PSA/ total PSA در افراد دچار کانسر پروستات
- . تعیین اختصاصیت نسبت free PSA/ total PSA در افراد دچار کانسر پروستات
- . مقایسه حساسیت PSA و نسبت free PSA/ total PSA
- . مقایسه اختصاصیت PSA و نسبت free PSA/ total PSA

3-3-9-اهداف کاربردی (Applied Objectives)

اطلاع از میزان حساسیت و اختصاصیت تست ها می تواند در تفسیر نتایج آزمایشگاهی و ارزیابی بالینی بیمار و اقدامات بعدی تشخیصی و درمانی مفید باشد.

3-10-سوالات پژوهشی (Questions)

- . حساسیت تست PSA در افراد دارای کانسر پروستات چقدر است؟
- . اختصاصیت تست PSA در افراد دچار کانسر پروستات چقدر است؟
- . حساسیت نسبت free PSA/ total PSA در افراد دچار کانسر پروستات چقدر است؟
- . اختصاصیت نسبت free PSA/ total PSA در افراد دچار کانسر پروستات چقدر است؟
- . حساسیت PSA و نسبت free PSA/ total PSA چقدر است؟

. اختصاصیت PSA و نسبت free PSA/ total PSA چقدر است؟

11-3- ملاحظات اخلاقی:

این مطالعه هیچ هزینه اضافی نداشت و اسرار بیماران نیز افشا نگردید.

1-3-جدول متغیرها

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
سن	✓		✓				تعداد سال های گذشته از عمر	سال به عدد
PSA میزان	✓		✓				مقدار ماده در خون	نانوگرم در میلی لیتر
Free PSA	✓		✓				مقدار ماده در خون	نانوگرم در میلی لیتر
Free PSA/PSA	✓		✓				نسبت مقدار آزاد هورمون به مقدار کل	درصد
حجم پروستات	✓		✓				برحسب محاسبه دستگاه سونوگرافی	بر حسب میلی لیتر
تعداد کورهای بیوپسی	✓		✓				قطعات بیوپسی شده	شمارش به عدد
وجود بدخیمی	✓				✓		وجود یا عدم وجود بدخیمی	معیارهای هیستولوژیک
گرید گلیسون	✓		✓				شدت بدخیمی	گرید گلیسون

فصل چهارم

نتایج و یافته ها

4-1- ی یر هادر ی طالعه

	Age	PSA	Free PSA	Prostate volume	Gleason grade	Cores N	Free PSA Ratio	PSA density
Mean	64.77	12.02	2.0576	60.83		18.19	.1753	.24
Median	65.00	7.98	1.3250	55.50		18.00	.1517	.14
Std. Deviation	9.057	11.42	2.74187	27.926		4.88	.10	.29
Minimum	41	3.10	.20	22	6	12	.02	.04
Maximum	83	70.50	22.90	162	9	46	.83	1.97

- - ی کیس مورد مطالعه

یجه پاتولوژی		
ی ی ی	16	12.3
ی ی ی	6	4.6
ی ی ی	2	1.5
ی ی ی	1	.8
ی		.
کل		.

همان طور که مشاهده می کنید، از میان ۱۳۰ کیس، ۲۵ مورد بدخیم با گریدهای گلیسون از ۶ تا ۹ و ۱۰۵ مورد باقی مانده، خوشخیم هستند.

- - یسه ی ی PSA ی

کل	ی	ی	PSA
			>
		67	- .
36		29	- .
15		8	<
130	25	105	total

همان طور که مشاهده می کنید، با PSA در محدوده ی بین ۴.۱ تا ۱۰ بیشترین تعداد موارد خوشخیم (۶۷ مورد) و بدخیم (۱۰ مورد) در محدوده ی ۲۰ تا ۱۰.۱ با اختلاف زیادی، تعداد بیشتری موارد خوشخیم (۲۹ مورد) نسبت به بدخیم (۷ مورد) و در سایر موارد این نسبت تقریباً برابر است.

-4-

یسه متغیر ه

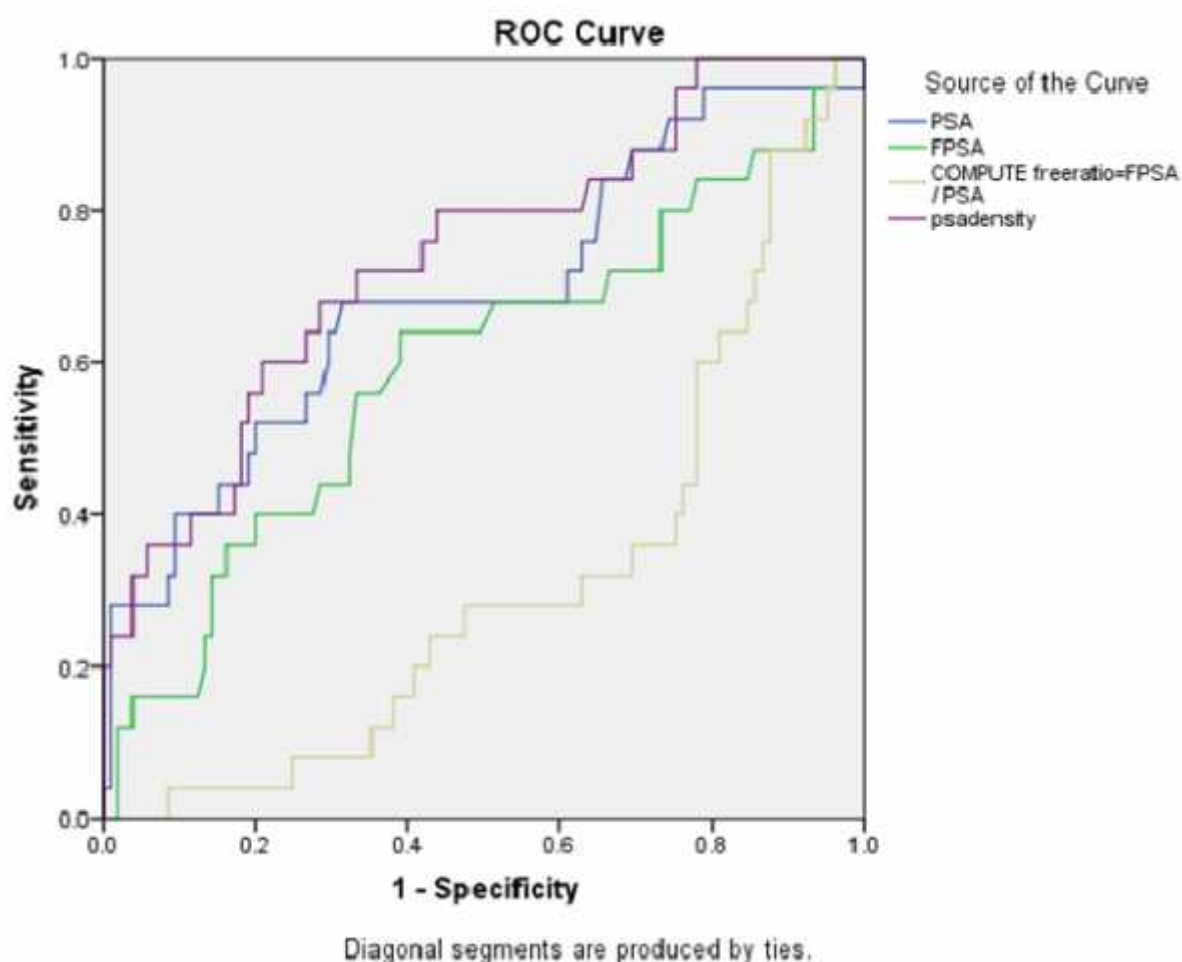
ی ی

Parameter	With prostate cancer Mean \pm St.D	Without prostate cancer Mean \pm St.D	P value
Age	62.86 \pm 8.54	72.80 \pm 6.40	<0.001
PSA	9.99 \pm 7.55	20.59 \pm 18.95	0.011
Free PSA	1.96 \pm 2.84	2.46 \pm 2.27	0.408
Free PSA ratio	0.18 \pm 0.11	0.13 \pm .05	0.022
Prostate volume	63.69 \pm 29.10	48.84 \pm 18.30	0.016
PSA density	0.17 \pm 0.13	0.49 \pm .53	0.007

همان طور که در این جدول مشاهده می کنید، تمام متغیرهای مورد مطالعه به جز free PSA دارای ارتباط معنا دار بودند.

برای مقایسه ارزشمند بودن تست های مورد آزمایش میزان سطح زیر منحنی جهت تشخیص بدخیمی در بیماران مورد استفاده قرار گرفت که به شرح زیر بود و در نمودار ۱ نشان داده شده است سطح زیر منحنی برای $PSA=0.688$ برای $PSAD=0.738$ و برای $Free PSA ratio = 0.312$ و برای $free PSA=0.595$ بدست آمد.

نمودار ۱

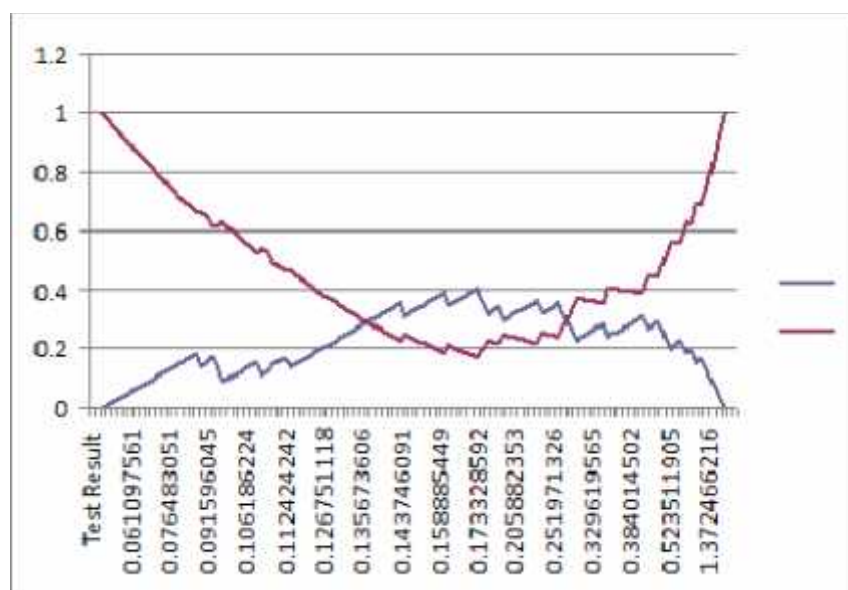


Area Under the Curve	
Test Result Variable(s)	Area
PSA	.688
FPSA	.595
COMPUTE freeratio=FPSA / PSA	.312
psadensity	.738

در این بررسی حساسیت و اختصاصیت PSA سطح زیر منحنی برای Free PSA ratio در صورتی که PSA بین ۲۵-۴ (که شامل ۱۱۸ مورد بود) شامل ۱۷ مورد بدخیم و ۱۰۱ خوش خیم، ۰.۳۳ و برای PSA بین ۱۰-۴ (که شامل ۷۷ مورد بود) شامل ۷ مورد بدخیم و ۷۰ مورد خوش خیم بود نیز، ۰.۳۳ بود. همچنین نتایج Free PSA ratio در مقادیر >0.1 ، $0.25-0.11$ و >0.25 با نتایج پاتولوژی (بدخیم یا خوش خیم بودن) مقایسه شد که تفاوت معنی داری بین آنها مشاهده نشد ($P>0.05$)

در این بررسی بیشترین حساسیت و اختصاصیت برای PSAD، ۰.۱۶ بود (نمودار ۲) که حساسیت ۰.۸٪ و اختصاصیت ۶۹.۵٪ داشت. برای PSAD = ۰.۱۵ حساسیت ۰.۷۵٪ و اختصاصیت ۶۰.۸٪ بود.

نمودار ۲



فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

1- تفاوت معنی دار بین دو گروه با و بدون کانسر

همانند مطالعات مشابه اختلاف معنی داری بین دو گروه با و بدون کانسر پروستات در مقادیر PSA Free PSA ratio, و PSAD وجود داشت (2-8-6) با وجود آنکه این مطالعه از نوع گذشته نگر بود به همین دلیل کنترل برخی از عوامل تاثیر گذار بر نتایج آزمایش وجود نداشت. همچنین تعداد کیس ها محدود بود و آزمایشات توسط آزمایشگاههای مختلف با روش های مختلف انجام شده بود. وجود تفاوت معنی دار بین دو گروه با و بدون کانسر در نتایج آزمایشات فوق، نشانه ارزشمند بودن آنها از نظر بالینی حتی در صورت عدم کنترل عوامل مداخله گر و محدود بودن کیس های مورد مطالعه می باشد.

2- مقایسه حساسیت و اختصاصیت تست ها با مطالعات مشابه

در این مطالعه حساسیت ۶۲.۵٪ و اختصاصیت ۶۶.۳٪ برای PSA با cut-off ۱۰ و حساسیت ۲۹.۱٪ و اختصاصیت ۹۰.۲٪ بدست آمد. در مطالعه مشابه برای PSA با cut-off ۴ حساسیت ۹۵٪ و اختصاصیت ۳۰٪ بود (50).

در یک مطالعه ۴۹۵۵ فرد که همه در معاینه کلینیکی مشکوک بودند و توتال PSA بیش از ۴ داشتند تحت بیوپسی قرار گرفتند. حساسیت و اختصاصیت cut-off بر حسب سن بیمار ۱۰٪ یا ۱۵٪ بود در حالیکه سطح زیر منحنی برای تشخیص کانسر پروستات در کل گروههای سنی ۰.۸۱ بود. این سطح برای افرادی که PSA بین ۴-۱۰ داشتند ۰.۶۶ بود. Free PSA ratio به میزان ۱۰٪ بیشترین اختصاصیت و Free PSA ratio ۳۰٪ بیشترین حساسیت را داشت (49).

در این مطالعه حساسیت ۷۵٪ و اختصاصیت ۶۴٪ برای PSAD بدست آمد. در مطالعه دیگری PSAD حساسیت ۶۱.۱٪ و اختصاصیت ۶۸.۴٪ را نشان داد (46).

در مطالعه ما برای PSAD = ۰.۱۵ حساسیت ۰.۷۵٪ و اختصاصیت ۰.۶۰۸٪ بود اما Free PSA ratio فاقد حساسیت و اختصاصیت کافی بطور توأم بود ولی در مطالعه ای در پاکستان بر روی ۱۷۹ بیمار که پروستاتکتومی شده بودند حساسیت تست با cut-off ۱۵٪ برابر ۹۶٪ بود در حالیکه این حساسیت برای PSA به تنهایی ۷۴٪ بود (51).

مطالعه ای در لاهور با در نظر گرفتن Free PSA Ratio حساسیت و اختصاصیت ۹۱.۹٪ و ۹۲.۱٪ و ارزش پیش بینی کننده ی مثبت ۸۷.۲٪ را نشان داد (52).

در یک مطالعه دیگر برای Free PSA با cut-off های ۰.۱۸ حساسیت ۹۵٪ اختصاصیت ۸۰٪ و سطح زیر منحنی ۰.۹۳ بود و Free PSA ratio یک مارکر بهتر از PSAD نشان داده شد (50).

سطح زیر منحنی برای PSA در این مطالعه ۰.۶۸۸ بود در حالیکه در یک مطالعه دیگر ۰.۶۸ بود (53).

سطح زیر منحنی برای PSAD در این مطالعه ۰.738 بود در مطالعه مشابه ۰.۷۸ بود (53).

در مجموع و مقایسه نتایج این مطالعه با سایر مطالعات می توان نتیجه گرفت که PSAD در این مطالعه از حساسیت و اختصاصیت قابل قبولی برخوردار بوده ولی Free PSA ratio فاقد آن می باشد. در توجیه این مسئله باید گفت فاکتورهای مختلفی می توانند بر روی حساسیت و اختصاصیت تست های آزمایشگاهی در تفکیک کانسر پروستات از موارد غیر کانسر تاثیر گذار باشد. بطور مثال رابطه حجم پروستات می تواند بر روی حساسیت و اختصاصیت Free PSA ratio و PSAD تاثیر بگذارد.

در یک مطالعه ۱۰۸ مرد (شامل ۷۵ بیمار با هیپرپلازی خوش خیم و ۳۳ بیمار با کانسر پروستات) با PSA در منطقه خاکستری یعنی ۴-۱۰ در دو گروه بررسی شدند گروه اول همه افراد بدون در نظر گرفتن حجم و گروه دوم آنها که حجم زیر ۴۰ سی سی داشتند. در این بیماران میزان سطح زیر منحنی برای این دو تست در بیماران با حجم پروستات کمتر بیش از کلیه بیماران بود (50).

رابطه cut-off اپتیمال با سن بیمار :

یک مطالعه به بررسی cut-off اپتیمال در تشخیص کانسر پروستات در گروه های سنی مختلف پرداخت. از ۴۹۵۵ فرد که همه در معاینه کلینیکی مشکوک بودند و توتال PSA بیش از ۴ داشتند بیوپسی بعمل آمد حساسیت و اختصاصیت cut-off بر حسب سن بیمار ۱۰٪ یا ۱۵٪ بود (49). همچنین مطالعه دیگری بر روی ۱۰۲۷ مرد بالای ۵۰ سال انجام شد که میزان PSA و Free PSA با سن بیمار رابطه مثبت داشت ولی سن بیمار با Free PSA ratio نسبت نداشت (54).

مقایسه آزمون Free PSA ratio در بیماران علامت دار دچار هیپرتروفی پروستات در مقایسه با افراد دچار کانسر پروستات در مطالعه دیگری مورد بررسی قرار گرفت : این مطالعه بین سالهای ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۲ در مردان بین ۵۰-۷۵ سال که دارای علائم ادراری تحتانی با شدت متوسط تا شدید بودند انجام شد. بیمارانی که علائم پروستاتیت، کشت ادرار مثبت، کاتتر ادراری، مصرف مهارکننده های ۵ الفا ردوکتاز و یا سابقه جراحی یا بیوپسی پروستات در ۳ ماه قبل داشتند از مطالعه حذف شدند. همچنین افرادی که در معاینه رکتال ندولاریتی یا اندوراسیون نشان دادند حذف شدند و با وجود آنکه Free

PSA در موارد PSA در محدوده ۴-۱۰ توصیه می شود ولی از آنجا که ارزش پیش بینی کننده PSA در آسیا پائین است در این مطالعه افراد با PSA بین ۴-۲۰ وارد مطالعه شدند. از ۱۷۰ بیمار ۲۴.۷٪ کانسر داشتند. برای PSA ۴-۱۰ و ۱۰-۲۰ ارزش پیش بینی کننده Free PSA ratio ۰.۶۳٪ و ۰.۷۱٪ به ترتیب بود، سطح زیر منحنی Free PSA ratio ۰.۶۳٪ برای PSA ۴-۲۰ و ۰.۷۱٪ برای PSA ۴-۱۰ بود. cut-off برای اختصاصیت ۹۵٪، ۱٪ برای PSA ۴-۱۰ و ۰.۵٪ برای PSA ۴-۲۰ بود. cut-off ۷٪، ۱۰٪، ۱۵٪، به ترتیب اختصاصیت ۷۳٪، ۶۰٪ و ۴۵٪ برای PSA ۴-۱۰ و ۶۳٪، ۴۷٪، ۳۵٪ برای PSA ۴-۲۰ داشتند. این مطالعه نشان داد که در مردان علامتدار Free PSA ratio ارزش محدودی برای بهبود اختصاصیت تست PSA و کاهش بیوپسی های غیر ضروری را دارد به خاطر آنکه اورلپ قابل توجهی برای این نسبت در مردان با هیپرپلازی و کانسر پروستات وجود دارد (55).

اثر وجود پروستاتیت مزمن :

مطالعه دیگر در مردانی انجام شد که دچار علائم ادراری تحتانی بودند که شامل ۲۷ مورد کارسینوم (گروه ۱) ۳۴ مورد هیپرپلازی خوش خیم (گروه ۲) و ۴۰ بیمار با پروستاتیت مزمن (گروه ۳). در این افراد PSA و Free PSA ratio بررسی شد. تشخیص پروستاتیت مزمن بر اساس علائم بالینی شامل علائم ادراری تحتانی، تندرست در معاینه رکتال، پیوری و یا کشت مثبت سیمن تشخیص داده شد. این بیماران تحت درمان آنتی بیوتیکی بمدت ۴ هفته قرار گرفته و در صورتیکه در آزمایش مجدد با کشت ادرار منفی مجدد PSA بالا بود مورد بررسی و بیوپسی قرار گرفتند در این مطالعه Free PSA ratio جدا کننده خوبی برای بدخیمی و پروستاتیت مزمن نبود. علاوه بر کانسر، افزایش PSA در هیپر تروفی و پروستاتیت مزمن رخ می دهد. معاینه پروستات نیز باعث افزایش آن می شود. در بیماران دچار کانسر Free PSA ratio پائین است اما دلیل بیولوژیک آن مشخص نیست. در التهاب مزمن آزاد شدن PSA از بافت افزایش آن می یابد. براساس این مطالعه گرچه Free PSA ratio برای افتراق کارسینوم از هیپر تروفی پروستات کمک کننده است اما در افتراق کارسینوم از پروستاتیت مزمن ارزش محدودی دارد که باید این نکته در تفسیر آزمایش مورد استفاده قرار گیرد (55).

با توجه به عوامل تاثیر گذار بر روی PSA و Free PSA ratio و نتایج بدست آمده از این بررسی می توان این فرضیه را مطرح کرد که عواملی مثل سن، حجم پروستات، وجود هیپر تروفی پروستات علامت دار، پروستاتیت مزمن و شرایط بیمار در زمان آزمایش می توانند از ارزش تشخیصی Free PSA ratio بکاهند و این در حالی است که PSAD در شرایط مشابه قدرت تشخیصی را به میزان بالایی حفظ می نماید. اهمیت این مسئله خصوصا در تفسیر بالینی است به این ترتیب پزشکان محترم لازم است این نکته را در انتخاب وارجاع بیماران جهت بیوپسی مد نظر قرار دهند. همچنین ممکن است عوامل دیگری که در نتیجه آزمایشات PSA و Free PSA تاثیر گذار است مثل وجود

عفونت ادراری استفاده از سوند و یا معاینه پروستات ، قبل از درخواست آزمایشات مربوطه مدنظر پزشکان قرار گیرد.

محدودیت های این مطالعه :

۱. با توجه به اینکه مطالعه از نوع گذشته نگر بود تعداد کیس ها فقط ۱۳۰ مورد بود که فقط ۲۵ مورد آن بدخیم بودند.
۲. نتایج آزمایشات بوسیله آزمایشگاه های مختلف با روش های مختلف انجام شده بود.
۳. امکان اطلاع از اینکه آیا عوامل مداخله گری مثل عفونت ادراری – سوند ادراری – معاینه رکتال و اژوگولاسیون اخیر قبل از انجام آزمایش مورد کنترل قرار گرفته باشند نبود.
۴. بیماران توسط پزشکان مختلف و احتمالا با نحوه برخورد بالینی متفاوت جهت بیوپسی ارجاع شده بودند.
۵. نتایج بالینی (DRE) بیماران در دسترس نبود

نقاط قوت این مطالعه :

هدف از این مطالعه بررسی اختصاصیت و ویژگی تست های مرتبط با PSA از نقطه نظر عملی و بالینی بود . در اکثر مطالعات عوامل مداخله گر با طراحی اولیه تحقیق تحت کنترل قرار می گیرند. اما هدف از این مطالعه این بود که این ویژگی و اختصاصیت ها با وجود محدودیت های ناشی از عوامل مداخله گر مورد بررسی قرار گیرند تا پزشکان از نقطه نظر عملی این محدودیت ها را در تفسیر تست مد نظر قرار دهند. همچنین اهمیت کنترل برخی عوامل مداخله گر در این مطالعه روشن گردید .

پیشنهادهات

- ۱- با توجه به محدود بودن تعداد افراد تحت مطالعه توصیه می شود مطالعه با تعداد بیشتری تکرار و نتایج آن با این مطالعه مقایسه شود.
- ۲- با توجه به احتمال اثر مواردی مثل پروستاتیت مزمن و وجود هیپرتروفی پروستات علامتدار بر روی نتایج آزمایش، بررسی در مورد میزان تاثیر این عوامل صورت گیرد.

- ۳- با توجه به وجود عوامل مداخله گر در نتایج آزمایش ، توصیه می شود مطالعه در مورد میزان آگاهی و پابندی پزشکان و بیماران در مورد رعایت نکات مربوط به این آزمایشات صورت گیرد .
- ۴- نتایج بدست آمده از این مطالعه در اختیار پزشکان خصوصا "ارولوژیست ها" قرار گیرد تا از یافته های آن در تفسیر نتایج آزمایش مورد استفاده قرار گیرد.

- 1- Seiden MV, Kantoff PW, Krithivas K, et al. Detection of circulating tumor cells in men with localized prostate cancer. J ClinOncol, 1994; 12:2634-9.
- 2- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. (1999). Cancer statistics. CA Cancer J Clin, 49: 8-31. Boring CC (1994). Cancer statistics. CA Cancer J Clin, 44: 7-26.
- 3- Wingo PA, Landis S, Ries LAG (1997). Anadjustment to the estimate for new prostate cancer cases. CA cancer JClin, 80: 1810-13.
- سیمای مرگ و میر در ۲۳ استان کشور در سال ۱۳۸۲ - دکتر محسن نقوی - وزارت بهداشت درمان آموزش پزشکی - ۱۳۸۴ - ص ۱۰۲
- 5- J.Stephen Jones: Prostate Biopsy Indication ,Tecnique,complication,2008,Human Press.
- گزارش کشوری ثبت موارد سرطان سال ۱۳۸۵ - مرکز مدیریت بیماری های معاونت غیر واگیر اداره سرطان - ۱۳۸۷ - ص ۵۲ و ۶۸

- 7- Weinder: Modern surgical pathology ,2nd ed,2009,saunders Elsevier
- 8- Richard A.McHerson ,MatthewR.Pincus : Henry Clinical diagnosis & Management by laboratory methods ,21 ed,2007, Saunders Elsevier,P:1362-63.
- 9- Lundwill A, Lilja H (1987). Molecular cloning of human prostate specific antigen DNA. FEBS Lett, 214: 317-2.
- 10- Konstantinos H. Prostate cancer in the elderly. Int Urol Nephrol. 2005;37:797-806.
- 11- Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeny LA, Witjes JA, Frauscher F, Barentsz JO. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. Eur Radiol. 2006;16:927-38.
- 12- Sozen S, Eskicorapci S, Kupeli B, et al. Complexed prostate specific antigen density is better than

the other PSA derivatives for detection of prostate cancer in men with total PSA between 2.5 and 20 ng/ml: results of a prospective multicenter study. Eur Urol. 2005; 47:302-7.

- 13- Amirrasouli H, Kazerouni F, Sanadizade M, et al. Kamran Karimi. Accurate Cut-off Point for Free to Total Prostate-Specific Antigen Ratio Used to Improve Differentiation of Prostate Cancer from Benign Prostate Hyperplasia in Iranian Population. Urol J. 2010;7: 99-104.
- 14- Safarinejad MR. Population-based screening for prostate cancer by measuring free and total serum prostate-specific antigen in Iran. Ann Oncol. 2006; 17: 1166-71.
- 15- Wein JA, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell's Urology (10th ed.) 2011, Philadelphia: Saunders.
- 16- McNeal JE et al: Zonal distribution of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 1988;12:897.

- 17- Gilliland F, Becker TM, Smith A, Key CR, Samet JM. Trends in prostate cancer incidence and mortality in New Mexico are consistent with an increase in effective screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Mar;3(2):105-11.
- 18- Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA.* 2009 Oct 21;302(15):1685-92.
- 19- Tenke P, Horti J, Balint P, Kovacs B. Prostate cancer screening. *Recent Results Cancer Res.* 2007;175:65-81.
- 20- Zenger M, Hinz A, Stolzenburg JU, Rabenalt R, Schwalenberg T, Schwarz R. Health-related quality of life of prostate cancer patients compared to the general German population: age-specific results. *Urol Int.* 2009;83(2):166-70.
- 21- Presti JC Jr. Prostate cancer: assessment of risk using digital rectal examination, tumor grade, prostate-specific antigen,

and systematic biopsy. Radiol Clin North Am. 2000 Jan;38(1):49-58.

22- Macfarlane MT. House Officer Series: Urology (3rd ed.) 2001. New York: McGraw-Hill.

23- Tanagho EA, McAninch JW. Smith's General Urology (17th ed.) 2007. New York: McGraw-Hill.

24- Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine (23rd ed.) 2007. Philadelphia: Saunders.

25- Miller DC, Hafez Ks, Stewart A, Montie JE, Wei JT (sep 2003). Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base. Cancer 98(6): 1169-78.

26- Chon C/h et al: Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. J Urol 2002;167:2457.

27- Narayan P et al: The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging,preoperative serum prostate-specific antigen,and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. Urology 1997;46:205.

28- Parin AW et al: combination of prostate-specific-antigen,clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer.JAMA 2003;277:1445.

29- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ(2005). Cancer statistics,2005. CA Cancer J Clin 55(1): 10-30.

30- Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group:Immediate versus deffered treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial.Br J Urol 2005;76:238.

31- Ruddon,Raymond W.(2007) prostate cancer (4th ed.) Oxford:Oxford University Press.p.223.

32- SEER Stat Fact Sheets:Prostate Cancer. NCI.Retrieved 18 June 2014.

33- Aumuller, G.(1979). Prostate Gland and Seminal vesicles.Berlin-Heidelberg:Springer-verlag.

34- Prostate cancer screening. CDC,updated April 6,2010.

35- Qaseem A,Barry MJ, Denberg TD,Owens DK,Shekelle P (April 2013). Screening for prostate cancer: A Guidance Statement From the Clinical Guidelines committee of the American college of physicians. Annals of Internal Medicine 158(10):761-9.

36- Early detection of prostate cancer: AUA Guidline.American Urological Assiciation.2013.Retrieved 10 May 2013.

37- Stavros Sfoungaristos, Petros Perimenis. Implications of PSA Kinetics for an Adverse Pathology after Radical Prostatectomy. Asian Pacific J Cancer Prev, 12, 1765-1769.

38- Huang Y, Cheng G, Liu B, et al. A prostate biopsy strategy based on a new clinical nomogram reduces the number of biopsy cores required in high-risk patients. BMC Urology. 2014; 14:8.

39- Tang P, Chen H, Uhlman M, et al. A nomogram based on age, prostate-specific antigen level, prostate volume and digital rectal examination for predicting risk of prostate cancer. Asian Journal of Andrology. 2013; 15: 129-33.

40- Kuo SC, Hung SH, Wang HY, et al. Chinese nomogram to predict probability of positive initial prostate biopsy: a study in Taiwan region. Asian Journal of Andrology. 2013; 15: 780-4.

41- Zhao R, Huang Y, Cheng G, et al. Developing a Follow-Up Strategy for Patients with PSA Ranging from 4 to 10 ng/ml via a

New Model to Reduce Unnecessary Prostate Biopsies. PLOS One. 2014;9(9): e106933.

42- Kitagawa Y¹, Ueno S, Izumi K, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, Namiki M. Cumulative probability of prostate cancer detection in biopsy according to free/total PSA ratio in men with total PSA levels of 2.1-10.0 ng/ml at population screening. J Cancer Res Clin Oncol. 2014 Jan;140(1):53-9.

43- Masieri L¹, Minervini A, Vittori G, Lanciotti M, Lanzi F, Lapini A, Carini M, Serni S. The role of free to total PSA ratio in prediction of extracapsular tumor extension and biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with PSA between 4 and 10 ng/ml. Int Urol Nephrol. 2012 Aug;44(4):1031-8.

44- Stavros Sfoungaristos, Petros Perimenis. Implications of PSA Kinetics for an Adverse Pathology after Radical Prostatectomy. *Asian Pacific J Cancer Prev*, **12**, 1765-1769.

45- M Lotfi¹, R Assadsangabi¹, M Shirazi², R Jali¹, A Assadsangabi¹, SA Nabavizadeh. Diagnostic Value of Prostate Specific Antigen and Its Density in Iranian Men with Prostate Cancer. IRCMJ 2009; 11(2):170-175 ©Iranian Red Crescent Medical Journal.

46- Nigel P.Murray,Eduardo Reyes,Nelson Orellana,Cynthia Fuentealba and Ricardo Dueñas. A Comparative Performance Analysis of Total PSA,Percentage Free PSA, PSA Velocity, and PSA Density versus the Detection of Primary Circulating Prostate Cells in Predicting Initial Prostate Biopsy Findings in Chilean Men. BioMed Research International. 1 July 2014.

47- Thakur V, Talwar M, Singh PP. Low free to total PSA ratio is not a good discriminator of chronic prostatitis and prostate cancer: An Indian experience. Department of Laboratory Medicine, Clinical Biochemistry Lab, 1Department of Urology, Batra hospital and Medical Research Center,New Delhi, India.March 28, 2015

48- Chakraborty L1, Ahmed AN, Paul BK, Haque A, Ara A, Nabi S, Nessa M. Comparative study of total prostate specific antigen and free to total prostate specific antigen ratio in the diagnosis of prostate cancer. Mymensingh Med J. 2012 Jan;21(1):98-102.

49- Erol B, Gulpinar MT, Bozdogan G, Ozkanli S, Onem K, Mungan G, Bektas S, Tokgoz H, Akduman B, Mungan A. The cutoff level of free/total prostate specific antigen (f/t PSA) ratios in the diagnosis of prostate cancer: a validation study on a Turkish patient population in different age categories. Kaohsiung J Med Sci. 2014 Nov;30(11):545-50.

50- B. Milkovic, J. Hadzi-Djokic, Z. Dzamic, T. Pejicic: The significance of TPSA, free to total PSA ratio and PSA density in prostate carcinoma diagnostics. Institute of Urology and

Nephrology, Clinic of Urology and Clinical Center of Serbia,
Belgrade. UDK 616.65-006.04-097:577.112

51- T. Rafi, A. Sattar, N. Asif, M.M. Dawood, M. Aamir, Z. Rehman: The Comparison of Percent Free PSA with total PSA in the diagnosis of Prostate Cancer. Departments of Chemical Pathology and Endocrinology and Haematology, Armed Forces Institute of Pathology, Rawalpindi. JPMA (Journal Of Pakistan Medical Association) Vol. 53. No.6 ,June 2003

52- Naveed Iqbal, Nawaz Chaughtai. Evaluation of the Diagnostic Use of Free Prostate Specific Antigen/Total Prostate Specific Antigen Ratio in Detecting Prostate Cancer. Department of Urology, Jinnah Hospital and Mayo Hospital, Lahore. J Pak Med Assoc. Vol. 55, No. 8, August 2005.

53- Mahyar Ghafoori, Peyman Varedi, Seyed Jalil Hosseini, Mojgan Asgari, Madjid Shakiba. Value of Prostate-Specific

Antigen and Prostate-Specific Antigen Density in Detection of Prostate Cancer in an Iranian Population of Men. Urol J. 2009;6:182-8.

54- Li X1, Zhang XH, Zhang Z, Li SQ, Lin J; BPC-BPH team. Relationship of age over 50 years and serum prostate specific antigen in men of Beijing multi center communities. Beijing Da Xue Xue Bao. 2012 Apr 18;44(2):288-90.

55- Shalini Agnihotri, Rama Devi Mittal, Shamim Ahmad, and Anil Mandhani. Free to total serum prostate specific antigen ratio in symptomatic men does not help in differentiating benign from malignant disease of the prostate. -Indian J Urol. 2014 Jan-Mar; 30(1): 28–32.

Abstract

Background:

Prostate cancer is a common malignancy in men which prompt diagnosis and treatment is an important step for better prognosis. Accordingly in this study,a research for the assessment of diagnostic value of the PSA,free PSA/total PSA and PSAD in differentiation of malignant and benign prostate lesions in comparison with prostate needle biopsy ,was done.

Materials and Methods:

This study was performed in as an observational cross-sectional comparative survey among 130 evaluated cases by the PSA ,freePSA/total PSA and PSAD whom were referred to Bahar Laboratory for the pathological evaluation results of their prostate needle biopsy samples among the years 2011-2014.The main aim of this study was to assess the accuracy of the above mentioned tests in differentiation of malignant and benign lesions in comparison with prostate needle biopsy as a gold standard method.

Results:

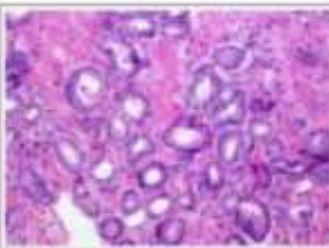
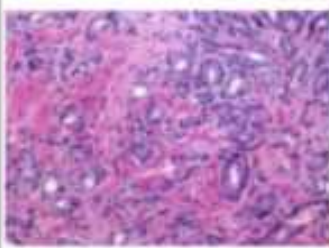
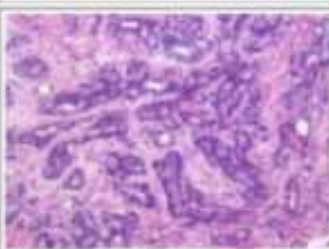
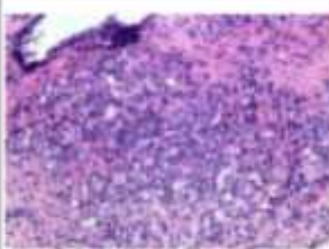
In this study,a meaningful difference in the mean values of Age,PSA,freePSA/totalPSA and PSA Density with the P values of <0.001,0.01,0.022,0.007 respectively,between the two groups of with and without prostate cancer was found.The areas under the curve (ROC) were PSA:0.688, PSAD:0.738, freePSA/toal PSA:0.312 and free PSA;0.595.With consideration of 0.16 for the PSAD cut-off, sensitivity of75% and specificity of 64% were assessed.

Conclusions:

Probable affective factors such as age, prostate volume, prostate hypertrophy with clinical signs, chronic prostatitis and confounding factors in the lab results can reduce the diagnostic value of free PSA ratio from the clinical aspect. However, in the same conditions PSAD has shown a high diagnostic value.

Key words: PSA, free PSA ratio, PSAD, Prostate, Diagnostic value

۱-۱- جدول مربوط به سیستم درجه بندی گلیسون

SCORE	PATTERN					
	TUMOR MARGIN	GLANDULAR PATTERN	GLANDULAR SIZE	GLANDULAR SPREAD	STROMAL INVASION	
1	well-defined	single, separate, round, uniform	medium	closely packed	minimal, expansive	
2	less well-defined	single, separate, round, less uniform	medium	less desely packed upto a one glandular diameter apart	slightly invasive	
3	poorly defined	single, separate, round, irregular OR enlarged masses with cribriform or papillary pattern	variable OR medium/big	more than one glandular diameter apart, rarely densely packed OR rounded masses with uniform, well-defined margins	moderately invasive OR expansive masses	
4	torn and infiltrating	papillary, cribriform, or solid patterns	small	clearly defined		
5	torn and infiltrating OR poorly defined	Few or no glands in background of masses with comedo pattern OR cords or sheets of tumor cells infiltrating stroma	small	torn, dedifferentiated masses OR rounded masses and cords with uniform, well-defined margins	extensively invasive OR expansive masses	

Adapted from Dr Charles Chabert board-certified, medical practitioner, 2011

Laparoscopic Urology Australia

1-2- جدول مربوط به International Staging System for Prostate cancer

Stage	Description
I (T1, N0, M0)	Organ confined: clinically and radiologically unapparent
II (T2, N0, M0)	Organ confined: clinically or radiologically apparent
	T2A: <50% of single lobe involved
	T2B: > 50% of single lobe involved
	T2C: Both Lobes Involved
III (T3, N0, M0)	Extracapsular extension or seminal Vesicle Invasion
	T3A: Extracapsular extension
	T3B: Seminal Vesicle Invasion
IV (N1-2)	Local or regional Adenopathy
	N1: macroscopic nodal metastasis
	N2: microscopic nodal metastasis
IV (T4 or N3 or M1-2)	Distant Metastasis
	T4: bladder, external sphincter, or rectal invasion
	N3: Extra regional Nodal Metastasis
	M1: Elevated Alkaline Phosphatase
	M2: Distant visceral or bony Metastases

Adapted from green F ,page D, Felming, et al (eds): Ajcc cancer staging
manual,6th ed.

3-1-جدول متغیرها

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
سن	✓		✓				تعداد سال های گذشته از عمر	سال به عدد
PSA میزان	✓		✓				مقدار ماده در خون	نانوگرم در میلی لیتر
Free PSA	✓		✓				مقدار ماده در خون	نانوگرم در میلی لیتر
Free PSA/PSA	✓		✓				نسبت مقدار آزاد هورمون به مقدار کل	درصد
حجم پروستات	✓		✓				برحسب محاسبه دستگاه سونوگرافی	بر حسب میلی لیتر
تعداد کورهای بیوپسی	✓		✓				قطعات بیوپسی شده	شمارش به عدد
وجود بدخیمی	✓				✓		وجود یا عدم وجود بدخیمی	معیارهای هیستولوژیک
گرید گلیسون	✓		✓				شدت بدخیمی	گرید گلیسون

4-1-ییرها در ی مطالعه

	Age	PSA	Free PSA	Prostate volume	Gleason grade	Cores N	Free PSA Ratio	PSA density
Mean	64.77	12.02	2.0576	60.83		18.19	.1753	.24
Median	65.00	7.98	1.3250	55.50		18.00	.1517	.14
Std. Deviation	9.057	11.42	2.74187	27.926		4.88	.10	.29
Minimum	41	3.10	.20	22	6	12	.02	.04
Maximum		70.50	22.90	162	9	46	.83	1.97

- - ی کیس مورد مطالعه

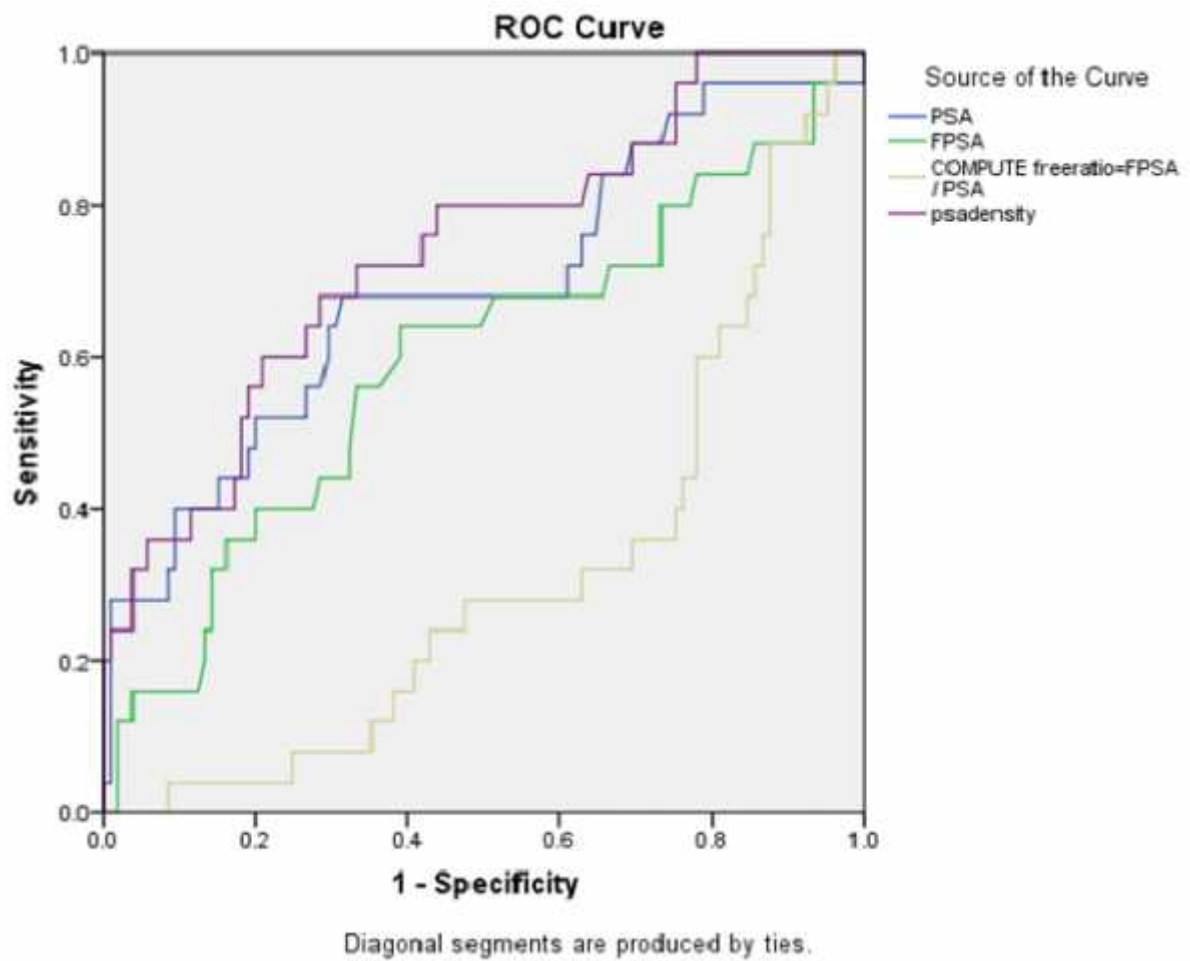
یجه پاتولوژی		
ی ی ی	16	12.3
ی ی ی	6	4.6
ی ی ی	2	1.5
ی ی ی	1	.8
ی		.
کل		.

- - یسه ی ی PSA

کل	ی	ی	PSA
			>
		67	- .
36		29	- .
15		8	<
130	25	105	total

Parameter	With prostate cancer Mean \pm St.D	Without prostate cancer Mean \pm St.D	P value
Age	62.86 \pm 8.54	72.80 \pm 6.40	<0.001
PSA	9.99 \pm 7.55	20.59 \pm 18.95	0.011
Free PSA	1.96 \pm \pm 2.84	2.46 \pm 2.27	0.408
Free PSA ratio	0.18 \pm 0.11	0.13 \pm .05	0.022
Prostate volume	63.69 \pm 29.10	48.84 \pm 18.30	0.016
PSA density	0.17 \pm 0.13	0.49 \pm .53	0.007

نمودار ۱



Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area
PSA	.688
FPSA	.595
COMPUTE freeratio=FPSA / PSA	.312
Psa density	.738

نمودار 2

